

Rec'd PCT/PTO 21 OCT 2004

PCT/JP03/05063

04.06.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 4月22日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-119475

[ ST.10/C ]:

[ JP2002-119475 ]

出 願 人

Applicant(s):

株式会社日本生物製剤

REC'D 27 JUN 2003

WIPO

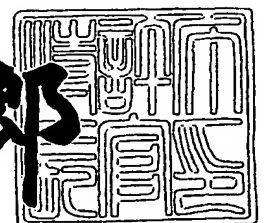
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月20日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3037293

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 0204JB05

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 38/00

【発明者】

    【住所又は居所】 福岡県粕屋郡粕屋町仲原 4 4 6 - 4

    【氏名】 八木 晟

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都杉並区永福 2 - 2 - 3

    【氏名】 信太 隆夫

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都練馬区向山 4 - 3 - 2 2 - 3 0 8

    【氏名】 劉 克辛

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都渋谷区富ヶ谷 1 - 4 4 - 4

    【氏名】 郭 太乙

【発明者】

    【住所又は居所】 大阪府門真市千石東町 5 - 3 0 - 2

    【氏名】 角田 喜治

【特許出願人】

    【識別番号】 597044704

    【氏名又は名称】 株式会社日本生物製剤

【代理人】

    【識別番号】 100085486

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 廣瀬 孝美

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 069339

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0002650

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アレルギー性疾患治療用外用剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 3' - ハイドロキシメチル - 4 - ハイドロキシピロリド  
[1, 2 - f] 2' , 5' - ピペラジンジオンを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療用外用剤。

【請求項 2】 アトピー性皮膚炎治療剤である請求項 1 記載のアレルギー性疾患治療用外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はアレルギー性疾患治療用外用剤に関する。より詳細には、ピペラジンジオン誘導体を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療用外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性喘息、花粉症等の I 型アレルギー性疾患は年々増加の一途をたどり、その影響は単に患者の肉体的苦痛に止まらず、患者あるいは家族の精神的苦痛をも伴うことから大きな社会問題となっている。係るアレルギー疾患が増加した要因には、遺伝的素因のほかに、食生活の変化、ダニ抗原の発生しやすい住居やペットの室内飼育などによる生活様式の変化、ストレス、大気汚染や受動喫煙などの環境変化等が考えられているが明確な結論や対処法は得られていない。

アトピー性皮膚炎などの I 型アレルギー性疾患は、侵入したアレルゲンと免疫グロブリン E が患者の体内で反応し、肥満細胞を刺激して、ヒスタミンやロイコトリエン等の炎症性メディエーターを放出させることで惹起される。より詳細には、アレルゲンが、その侵入局所の肥満細胞の細胞表面にその Fc 部分で結合している IgE 抗体 2 分子の Fab と結合し架橋すると、その細胞に脱顆粒反応が起こる。その顆粒中のヒスタミン、ロイコトリエン、セロトニン、ヘパリン、遅反応性物

質（SRS-A）、好酸球遊走因子（ECF-A）などが放出され、平滑筋収縮、粘液分泌亢進、血管透過性亢進などの一連の免疫薬理学的反応を生じ、アレルギー症状が現れる。

上記のアレルギー性疾患の治療にはステロイド剤、植物抽出物などが使用されており、効果の面からステロイド剤が繁用されている。しかし、ステロイド剤は副作用が強く、長期の使用には適さないという問題がある。更に、使用方法、使用時期などを誤ると十分な効果が得られず、手軽に使用することができなかった。

### 【0003】

#### 【発明が解決しようとする課題】

上述のように、従来からアレルギー疾患の治療に用いられているステロイド剤には種々の問題があり、副作用が少なく、長期に亘り、簡便に使用できるアレルギー性疾患治療用外用剤が求められている。

本願発明者らは、ヒト胎盤水解物中の生理活性物質を同定するために、ヒト胎盤水解物を分離・精製したところ、細胞増殖作用、細胞保護作用などを有するハイドロキシプロリン誘導体を見出し、特許出願を行った（特開平11-21295号公報参照）。本発明者らは、上記のハイドロキシプロリン誘導体の研究を進めたところ、ピペラジンジオン誘導体がアレルギー性疾患の予防・治療に有効であることを見出して本発明を完成した。

本発明はかかる知見に基づいてなされたもので、本発明はピペラジンジオン誘導体を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療用外用剤を提供することを目的とする。

### 【0004】

#### 【課題を解決するための手段】

上記の課題を解決するためになされた本発明の要旨は、

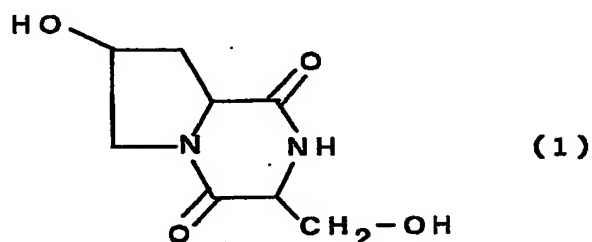
- (1) 3'-ハイドロキシメチル-4-ハイドロキシピロリド[1, 2-f]2',  
5'-ピペラジンジオン誘導体を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療用外用剤；
- (2) アトピー性皮膚炎治療剤である上記(1)記載のアレルギー性疾患治療用外用剤

である。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明の外用剤の有効成分である即ち3'-ヒドロキシメチル-4-ヒドロキシピロリド[1, 2-f]2', 5'-ピペラジンジオンは公知化合物であり、下記の構造式(1)で示される。



上記の化合物は、例えば、前掲の特開平11-21295号公報などに記載の方法で得ることができる。

なお、構造式(1)で表される化合物は分子内に不斉炭素及び環構造を有しており、当該不斉炭素及び環構造に基づく光学異性体、幾何異性体、それらの混合物の全てを本発明の化合物は包含するものとする。

【0006】

本発明のアレルギー性疾患治療外用剤において、その治療対象としては、例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、アレルギー性喘息などが例示され、主としてI型アレルギー性疾患が対象とされる。

【0007】

本発明の外用剤は、構造式(1)で表される化合物を、適宜の薬理的に許容される添加剤(例えば、担体、賦形剤、希釈剤等)などの製薬上必要な成分と混合し、外用剤(軟膏、液剤、ローション、噴霧剤、吸引剤、点鼻剤、点眼剤、入浴剤など)の形態の医薬製剤に調製され、外用(局所)又は吸引及び通氣的に投与される。当該製剤は製剤上の常套手段に準じて調製することができる。構造式(

1) で表される化合物の含量は、製剤形態、疾患、患者の症状などにより適宜変更することができ、上記製剤中に構造式(1)で表される化合物はその有効量が配合される。

本発明の製剤の効果的な投与量及び投与スケジュールは経験的に決定することができ、当該決定は当業者にとって自明である。また、投与量は投与ルート、症状、患者の体重あるいは年齢などによって適宜調整されるが、1~100mg/kg体重の範囲から選択され、好ましい範囲は2.5~50 mg/kg体重、より好ましくは25 mg/kg体重程度であり、これを1日1回又は数回に分けて投与される。

【0008】

#### 【発明の効果】

本発明の外用剤の有効成分である構造式(1)で表される化合物はアレルギー性疾患の予防・治療作用を有しており、本発明の外用剤は各種のアレルギー性疾患の予防・治療に利用することができる。

【0009】

#### 【実施例】

以下、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0010】

#### 実施例1

##### 即時型皮膚反応モデルを用いた試験

実験動物としてマウス(BALB/cAnNCrj系、雌、7週齢、体重20~30g)を用いた。

実験動物の受身感作は、希釈した抗血清(10 $\mu$ g/site)をマウスの耳介の内側に、週1回で3週間(計3回)注入することにより行った。

アレルギー性皮膚炎の誘発は、受身感作48時間後に、抗原(卵白アルブミン/エバンスブルー)を0.5mg/マウス(0.25ml/マウス)で尾静脈に注入することにより行った。

試験物質は、構造式(1)で表される化合物を、9mg/g(試験薬剤1)、3mg/g(試験薬剤2)及び1mg/g(試験薬剤3)を含有する軟膏を調製

して用いた。係る試験薬剤の投与は、上記の誘発の30分前及び1時間前の2回に耳介内側皮膚に20mg軟膏/siteで塗布した。

皮膚炎の抑制効果は漏出色素測定により行った。より具体的には、誘発30分後にマウスを頸椎脱臼により安楽死させ、両耳耳介を採取した。一对の耳介を合わせ、1N水酸化ナトリウム溶液中で37℃、16時間以上放置して組織溶解液を得た。この溶液に2.5Nリン酸溶液/アセトン混合液(3:17)を1N水酸化カリウム溶液の4倍量加え、攪拌した後、遠心分離(3000rpm、15分間)し、上澄を採取した。採取した上澄の620nmにおける吸光度を測定し、漏出色素量を算出した。なお、比較対照として、市販薬であるタクロリムス(Tacrolimus)を使用して同様に試験した。

その結果を図1に示す。図1に示されるように、上記の試験物質は色素の漏出を強く抑制しており、皮膚炎の発症を防止できることが明らかとなった。

【0011】

#### 製剤例1

#### 軟膏製剤の調製

構造式(1)で表される化合物を、ワセリン、ステアリルアルコール、プロピレングリコール及びポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を主剤とする親水軟膏基剤に加え、常法に準じ、当該化合物を9mg/g含有する軟膏を調製した。

【図面の簡単な説明】

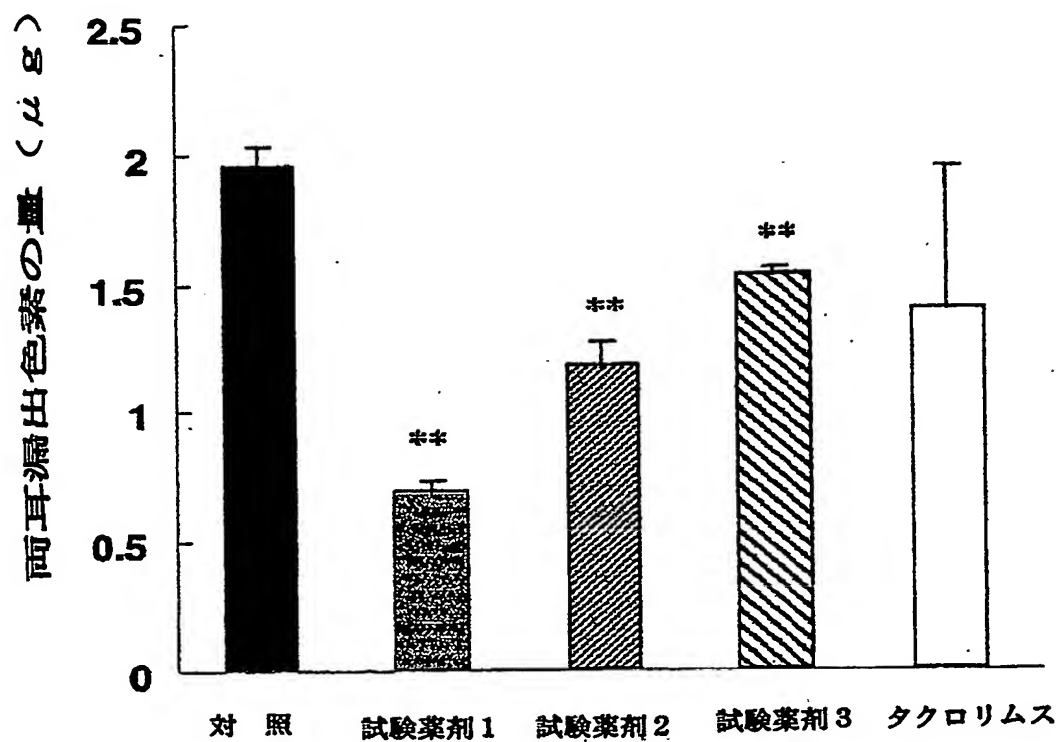
【図1】

本発明の外用剤の有効成分である化合物の即時型皮膚炎発症抑制効果を示す図である。図中の\*\*は $p < 0.01$ を意味する。



【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 アレルギー性疾患治療用外用剤を提供する。

【解決手段】 本発明は、3'-ハイドロキシメチル-4-ハイドロキシピロリド[1, 2-f]2', 5'-ピペラジンジオンを有効成分として含有するアレルギー性疾患治療用外用剤である。上記の化合物はアレルギー性疾患の予防・治療作用を有しており、本発明の外用剤は各種のアレルギー性疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、アレルギー性喘息等）の予防・治療に利用することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-119475
受付番号	50200584573
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 4月23日

<認定情報・付加情報>  
【提出日】

平成14年 4月22日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[597044704]

1. 変更年月日

1997年 3月15日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都渋谷区富ヶ谷1-44-4

氏 名

株式会社日本生物製剤